

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 1 月 10 日 (10.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/02643 A1(51) 国際特許分類⁷: C08B 15/08, A61K 47/38, 9/20〒882-0872 宮崎県延岡市愛宕町3丁目2167 恒安寮316
号 Miyazaki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/05576

(22) 国際出願日: 2001 年 6 月 28 日 (28.06.2001)

(74) 代理人: 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒
100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手
町ビル331 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-204000 2000 年 7 月 5 日 (05.07.2000) JP(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化
成株式会社 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA)
[JP/JP]; 〒530-8205 大阪府大阪市北区堂島浜一丁目2
番6号 Osaka (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大生和博 (OBAE,
Kazuhiro) [JP/JP]; 〒882-0036 宮崎県延岡市桜園町23
番地 桜園アパート341 Miyazaki (JP). 鎌田悦雄 (KA-
MADA, Etsuo) [JP/JP]; 〒882-0003 宮崎県延岡市稲葉
崎町2-4 Miyazaki (JP). 本田洋介 (HONDA, Yohsuke)
[JP/JP]; 〒882-0077 宮崎県延岡市行瀬町382-3 Miyazaki
(JP). 五味俊一 (GOMI, Shun'ichi) [JP/JP]; 〒882-0036
宮崎県延岡市桜園町36番地 東旭アパート712号
Miyazaki (JP). 山崎有亮 (YAMAZAKI, Naoaki) [JP/JP];

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CELLULOSE POWDER

(54) 発明の名称: セルロース粉末

(57) Abstract: A cellulose powder especially excellent in balance among moldability, flowability, and disintegrability. The powder is characterized by having an average degree of polymerization of 150 to 450, an average L/D of 2.0 to 4.5 with respect to particles of 75 μ m and smaller, an average particle diameter of 20 to 250 μ m, an apparent specific volume of 4.0 to 7.0 cm³/g, an apparent tap specific volume of 2.4 to 4.5 cm³/g, and an angle of repose of 55° or smaller.

(57) 要約:

成形性、流動性及び崩壊性をバランスが特に優れるセルロース粉末を提供する。

平均重合度が 150-450、75 μ m 以下の粒子の平均 L/D が 2.0-4.5、平均粒子径が 20-250 μ m、見掛け比容積が 4.0-7.0 cm³/g、見掛けタッピング比容積が 2.4-4.5 cm³/g、安息角が 55° 以下であることを特徴とするセルロース粉末。

WO 02/02643 A1

明 細 書

セルロース粉末

技術分野

- 5 本発明は、医薬、食品、工業用途において使用される圧縮成形用賦形剤に適するセルロース粉末に関する。より詳細には、医薬用途において、良好な圧縮成形性を保ちながら、流動性、崩壊性にも優れる圧縮成形用賦形剤に適するセルロース及びそれからなる賦形剤に関する。

背景技術

- 10 医薬品の錠剤化は生産性が高いということのほか、輸送や使用時に取扱い易いという利点がある。そのため圧縮成形用賦形剤には、輸送や使用に際して錠剤が磨損や破壊しない程度の硬度を付与するための成形性が必要である。また医薬品用途における錠剤は、薬効の正確な発現のために1錠中の医薬品含量が均一であることが求められ、医薬品と圧縮成形用賦形剤の混合粉体を打錠して錠剤化する
- 15 際には、該粉体が打錠機の臼に均一量充填される必要がある。そのため圧縮成形用賦形剤は成形性に加えて十分な流動性が必要となる。さらに医薬品錠剤はこれらの性質に加えて、服用後の速やかな薬効発現のために崩壊時間が短くなければならない。崩壊が速いほど、医薬品はそれだけ速く消化管液に溶解しやすいため、血中への移行が速くなり薬効を発現しやすくなる。そのため圧縮成形用賦形剤は、
- 20 成形性、流動性に加え、速やかな崩壊性を備えている必要がある。

多くの活性成分原料は圧縮しても成形ができないために、圧縮成形用賦形剤を配合して錠剤化される。一般に、錠剤中の圧縮成形用賦形剤の配合量が多いほど錠剤硬度は高くなり、また、圧縮応力が高いほど錠剤強度は高くなる。安全性や上記観点より、圧縮成形用賦形剤としては結晶セルロースがよく使用される。

- 25 ところが、例えば医薬分野において成形性の乏しい活性成分等を錠剤化する場合には、実用的な錠剤硬度を得るために過剰の圧縮応力をかけざるを得ず、打錠機に負担をかけるため臼杵の消耗を早め、また得られた錠剤の崩壊時間が遅延するという問題があった。薬物等の活性成分の配合量が多い場合、漢方薬等の比容積の大きな原末を配合した場合、錠剤の飲み易さを改善するために小型化する場

- 合等では、賦形剤の配合量が著しく制限されるため、所望の錠剤硬度を得られず輸送中の磨損や破壊といった問題が生じる。また、さらには打圧感受性の活性成分、例えば酵素、抗生物質等では打圧による発熱や圧力によって活性成分が失活するため、実用硬度を得ようとするとき含量が低下して錠剤化できない等の問題がある。
- 5 ある。上記の問題解決のためには、十分な流動性や崩壊性を備え、かつ少量添加でも十分な錠剤硬度を付与できる、あるいは低打圧でも十分な錠剤硬度を付与できる等の従来よりも優れた成形性を有する圧縮成形用賦形剤が必要となる。

- 従って医薬用賦形剤として使用されるセルロース粉末の機能としては圧縮成形性、崩壊性、流動性のいずれもが高いレベルで満足するものが望ましいのである。
- 10 が、圧縮成形性と他の崩壊性、流動性とは相反する性質であるため、成形性が高いにもかかわらず崩壊性、流動性にも優れるセルロース粉末は知られていなかった。

従来セルロース粉末としては結晶セルロース、粉末セルロースが知られており、医薬、食品、工業用途で使用されてきた。

- 15 特公昭40-26274号公報には平均重合度が15~375、見掛け比容積が $1.84 \sim 8.92 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、粒度が $300 \mu\text{m}$ 以下の結晶セルロースが記載されている。また特公昭56-2047号公報には平均重合度が60~375、見掛け比容積が $1.6 \sim 3.1 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、見掛け密比容積が $1.40 \text{ cm}^3/\text{g}$ 以上、200メッシュ以上が2-80重量%であり、安息角が $35-42^\circ$ である結晶セルロースが記載されている。またDE2921496号公報には流動可能な非繊維性、水不溶性のセルロース粉末としてセルロース物質を酸加水分解し、固形分濃度を30-40重量%とし、次いで $140-150^\circ\text{C}$ で棚段乾燥することによって平均重合度150のセルロース粉末を製造するという記載がある。
- 20 さらにRU2050362号公報には粉末セルロースの安定なゲル生成を目的として、セルロースを含む原料に鉍酸又は酸性塩の溶液を含浸させて、高温で加水分解を行うと同時に原料層を $10-1000 \text{ s}^{-1}$ の剪断速度で1-10分間攪拌することにより平均重合度が400以下の粉末セルロースを得るという方法について記載がある。しかしこれらの公報に具体的に開示されている結晶セルロース、粉末セルロースでは乾燥後の $75 \mu\text{m}$ 以下の粒子の平均 L/D 、見掛け比

容積、見掛けタッピング比容積が小さく圧縮成形性に劣るという課題があった。

また特開昭63-267731号公報には特定の平均粒径(30 μm 以下)、比表面積が1.3 m^2/g 以上であるセルロース粉末が記載されているが、粉碎工程を経るために75 μm 以下の粒子の平均L/Dが小さく成形性が不十分であり、また粒子が小さく軽質なため流動性が悪く、さらには見掛けタッピング比容積が小さくなりすぎて崩壊性が著しく悪いという課題があった。

また、特開平1-272643号公報には特定の結晶形(セルロースI型)を有し、直径0.1 μm 以上の細孔の気孔率が20%以上で、かつ350メッシュ以上が90%以上であるセルロース粉末について、特開平2-84401号公報には結晶形がI型で、比表面積が20 m^2/g 以上、直径0.01 μm 以上の細孔の全容積が0.3 cm^3/g 以上、平均粒径が大きくとも100 μm であるセルロース粉末について記載がある。しかしこれらは成形性が比較的高いものの乾燥粉体のL/Dが2.0未満であり本発明のものと異なる。また粒子の窒素比表面積が大きすぎるため、圧縮時に導水管が減少してしまい、崩壊性が悪くなり好ましくない。さらに該発明のセルロース粉末は加水分解後、乾燥前のスラリー媒体として有機溶媒を使用し噴霧乾燥したものであるが、有機溶媒を使用するため防爆構造の乾燥機や有機溶媒の回収システムが必要になる等、コスト高となり実用化されていない。

また特開平6-316535号公報には、セルロース質物質を酸加水分解又はアルカリ酸化分解して得られる平均重合度100-375、酢酸保持率280%以上、かつ、定数a及びbがそれぞれ0.85-0.90、0.05-0.10の川北の式で表される圧縮特性を有する結晶セルロースであって、見掛け比容積が4.0-6.0 cm^3/g 、見掛け密比容積が2.4 cm^3/g 以上、比表面積が20 m^2/g 未満であり、実質的に355 μm 以上の粒子がなく平均粒径が30-120 μm である結晶セルロースについての記載がある。該公報の結晶セルロース粉末は成形性と崩壊性のバランスに優れるものとの記載があるが、具体的に開示されている、最もバランスに優れる実施例について安息角を実測すると55°を超えており流動性は十分満足のいくものではない。また該公報の結晶セルロースでは、特に高打圧下で成形した場合に高硬度を付与できるものの、乾

燥後の粒子の水蒸気比表面積が低く錠剤中の導水管が減少しているため、崩壊が遅延するという問題や、流動性の不良な活性成分が多く配合される処方等では、流動性に劣るために錠剤重量の変動係数が大きくなり薬物の含量均一性に影響を及ぼすという課題があった。

- 5 さらに特開平11-152233号公報には平均重合度が100-375、75 μ m篩を通過し38 μ m篩上に残留する粒子が全重量の70%以上で、かつ、粒子のL/D（長径短径比）の平均値が2.0以上である結晶セルロースについての記載がある。しかし該公報の結晶セルロースは安息角の記載がなく、具体的に開示されている、特開平6-316535号公報の結晶セルロースを篩分する
- 10 結晶セルロースでは特開平6-316535号公報の結晶セルロースよりもさらに一層流動性、崩壊性が悪くなるという欠点を有していた。また特開昭50-19917号公報には精製パルプを前処理によって平均重合度が450-650になるまで解重合させ、見掛けタッピング比容積が1.67-2.50cm³/g、200メッシュ篩を50%以上が通過する粒度にまで機械的粉碎処理を行う錠剤
- 15 成形用添加剤の製造方法が記載されている。しかし該公報のセルロース粉末では重合度が高く繊維性が発現するために、75 μ m以下の粒子の平均L/Dや見掛け比容積が大きくなりすぎて、崩壊性、流動性に劣るという欠点があった。また見掛け比容積のわりに見掛けタッピング比容積が小さいことも圧縮した錠剤の崩壊性を悪化させる原因である。
- 20 以上のように従来のセルロース粉末では、成形性、流動性、崩壊性の諸性質をバランス良く併せ持つものは知られていなかった。

- また、医薬品は活性成分の安定性改善、薬物放出速度の調整、味のマスキング、あるいは腸溶化を目的としてコーティングを施した顆粒や細粒剤等の粒剤、あるいはコーティング剤と薬物を混合して他の成分と造粒したマトリックスタイプの
- 25 粒剤の形態をとることが多い。この粒剤が1mm程度以下の大きさの場合は取扱い易さの観点からカプセル剤とすることがほとんどであったが、コストや服用性の観点から賦形剤と混合して圧縮成形した錠剤とする方が好ましい。しかし、徐放性コーティング顆粒、苦味マスキング顆粒、腸溶性コーティング顆粒等のコーティング皮膜を有する顆粒を圧縮して錠剤にすると、圧縮応力によってコーティ

ング皮膜が損傷を受け、口腔内、胃腸内において溶出速度が増加してしまうために、期待した薬効の発現が達成されないという問題があった。この問題の解決として、特開昭53-142520号公報には結晶セルロースを用いる方法、特開昭61-221115号公報には錠剤に対して約10-50%の結晶セルロースを用いる方法、特開平3-36089号公報には平均粒径 $30\mu\text{m}$ 以下、比表面積が $1.3\text{m}^2/\text{g}$ 以上である結晶セルロースを用いる方法、特開平5-32542号公報には直径が $0.01\mu\text{m}$ 以上の細孔容積が $0.3\text{cm}^3/\text{g}$ 以上の多孔構造を有し、比表面積が $20\text{m}^2/\text{g}$ 以上である結晶セルロースを用いる方法、特開平8-104650号公報には平均重合度が150-220、見掛け比容積が $4.0-6.0\text{cm}^3/\text{g}$ 、見掛けタッピング比容積が $2.4\text{cm}^3/\text{g}$ 以上、比表面積が $20\text{m}^2/\text{g}$ 未満、酢酸保持率が280%以上、 $355\mu\text{m}$ 以上の粒子が5重量%未満で、かつ平均粒子径が $30-120\mu\text{m}$ の粒度分布を有し、定数a及びbがそれぞれ $0.85-0.90$ 、 $0.05-0.10$ の川北の式で表される圧縮特性を有し、 500mg を 10MPa で10秒間圧縮するときに得られる底面積が 1cm^2 の円柱状成型体が、直径方向の破壊強度が 10kg 以上（SI単位系換算値 100N 以上）でかつ崩壊時間が100秒以内となる圧縮成形特性をもつ結晶セルロースを用いる方法が記載されている。

しかし特開昭53-142520号公報、及び特開昭61-221115号公報の方法では結晶セルロースの圧縮成形性が低いために実用硬度を得るためには圧縮応力をかけざるを得ず、コーティング被膜の損傷を十分に抑えることができないという欠点があった。特開平3-36089号公報の方法では結晶セルロースの流動性が悪いため、錠剤調製時に顆粒と分離偏析を起こしやすいという問題があった。また特開平5-32542号公報の結晶セルロースは有機溶媒を使用して調製されるため、コスト高となり実用的でないという欠点があった。顆粒強度が低い場合等、圧縮応力をかけられない場合には圧縮応力低減のため結晶セルロース含有量を増す必要があるが、その場合特開平8-104650号公報の結晶セルロースでは、崩壊が著しく悪くなり使用が制限されるという欠点があった。

また多くの医薬品活性成分は微粒子化して使用することが多く、流動性が著しく悪いため直接圧縮法（直打法）による圧縮成形は容易ではない。特に医薬品活

- 性成分の添加量が多くなるほど圧縮成形が困難となる。上記特開平 8-104650 号公報には漢方薬粉末又は生薬粉末に対して、上述の通りの結晶セルロースと流動化剤、崩壊剤とを用いると直接打錠法に供することのできる程度の流動性を確保することができ、成形性と崩壊性のバランスに優れた錠剤が得られること
- 5 について記載されている。しかし漢方粉末又は生薬粉末に限らず、成形性の乏しい医薬品活性成分についてその製剤中の含有量が増した時には十分な流動性が得られない、また崩壊剤が十分量でないと崩壊遅延や溶出率の低下を起こす等の問題があった。また医薬品活性成分粉末は圧縮成形性に乏しく賦形剤の添加なしには成型物が得られないため、医薬品活性成分に賦形剤を加えて湿式又は乾式の公
- 10 知の方法を用いて顆粒化する工程を経ることで圧縮成形性、崩壊性、流動性を確保した後に圧縮成形する顆粒圧縮法を用いることが汎用される。また顆粒製造時に顆粒内部とは別に、顆粒外にも賦形剤を添加することにより賦形剤の添加効果を高める手段として、後末法が用いられることも多い。特公平 5-38732 号公報には、平均粒径 $30\ \mu\text{m}$ 以下、比表面積が $1.3\ \text{m}^2/\text{g}$ 以上である結晶セル
- 15 ルロースを用いる方法、特開平 8-104650 号公報にも特定の結晶セルロースを用いて顆粒圧縮法により錠剤化する方法について記載されている。しかしこれらの結晶セルロースでは圧縮応力が増した時の崩壊遅延や溶出率の低下を起こす等の問題があった。

発明の開示

- 20 本発明は、成形性、流動性、崩壊性の諸機能をバランスよく併せ持つセルロース粉末を提供することを目的とする。また、このセルロース粉末を含有することで、特に高打圧下で成形した場合に高硬度であり、かつ崩壊遅延を助長しない錠剤や、圧縮成形したときに顆粒の破壊、顆粒の被膜の損傷が少なく薬物放出特性の変化が少ない顆粒含有錠剤、さらには薬物含有量が多い場合においても錠剤重
- 25 量にばらつきを生じることなく、硬度崩壊のバランスのとれた錠剤を提供することを目的とする。

本発明者らは上述した現状に鑑み鋭意検討した結果、セルロース粉末の粉体物性を特定範囲に制御することに成功し、成形性、流動性、崩壊性の諸性質のバランスに優れるセルロース粉末を見出し、本発明を達成したものである。即ち本発

明は、下記の通りである。

- (1) 平均重合度が150-450、75 μm 以下の粒子の平均L/D（長径短径比）が2.0-4.5、平均粒子径が20-250 μm 、見掛け比容積が4.0-7.0 cm^3/g 、見掛けタッピング比容積が2.4-4.5 cm^3/g 、
- 5 安息角が55°以下であるセルロース粉末、
- (2) 平均重合度が230-450である(1)のセルロース粉末、
- (3) 平均重合度がレベルオフ重合度ではない(1)又は(2)のセルロース粉末、
- (4) 安息角が54°以下である(1)～(3)のいずれかのセルロース粉末、
- 10 (5) 水蒸気吸着による比表面積が85 m^2/g 以上である(1)～(4)のいずれかのセルロース粉末、
- (6) セルロース粉末0.5 gを20 MPaで圧縮した錠剤の破壊荷重が170 N以上であって、その崩壊時間が130秒以下である(1)～(5)のいずれかのセルロース粉末、
- 15 (7) セルロース粉末と乳糖との等量混合物0.5 gを80 MPaで圧縮した錠剤の破壊荷重が150 N以上であって、その崩壊時間が120秒以下である(1)～(6)のいずれかのセルロース粉末、
- (8) i) 天然セルロース質物質を加水分解し、平均重合度150-450を有するセルロース分散液を得る工程、i i) 加水分解反応中に又はその後の工程で攪拌
- 20 を行うことにより、乾燥前のセルロース分散液中の75～38 μm 篩に残留する粒子の平均L/Dが3.0-5.5であるセルロース分散液を得る工程 i i i) 得られたセルロース分散液を乾燥する工程を含むセルロース粉末の製造方法、
- (9) 平均重合度が230-450である(8)のセルロース粉末の製造方法、
- (10) 平均重合度がレベルオフ重合度ではない(8)又は(9)のセルロース
- 25 粉末の製造方法、
- (11) 乾燥工程が品温が100℃未満の条件下で噴霧乾燥する工程である(8)～(10)のいずれかのセルロース粉末の製造方法、
- (12) (8)～(11)のいずれかの製造方法により得られ得るセルロース粉末、

- (13) (1) ~ (7) 及び (12) のいずれかのセルロース粉末からなる賦形剤、
- (14) (1) ~ (7) 及び (12) のいずれかのセルロース粉末又は (13) の賦形剤を含む成型体、
- 5 (15) 成型体が1つ以上の活性成分を含む錠剤である(14)の成型体、
- (16) 活性成分を30重量%以上含む(15)の成型体、
- (17) 圧縮に弱い活性成分を含む(14) ~ (16) のいずれかの成型体、
- (18) 活性成分が被覆されている(17)の成型体、
- (19) 成型体が速崩壊性である(14) ~ (18) のいずれかの成型体、
- 10 (20) 流動化剤を含む(14) ~ (19) のいずれかの成型体。

発明を実施するための最良の形態

以下本発明について詳細に説明する。

- 本発明のセルロース粉末は、その平均重合度が150-450、好ましくは200-450、さらに好ましくは230-450である必要がある。平均重合度
- 15 が150未満だと成形性が不足するので好ましくなく、また450を超えると繊維性が強く現れるため粉体の流動性及び崩壊性が低下するので好ましくない。平均重合度が230-450の場合は成形性、崩壊性、流動性のバランスが特に優れるので好ましい。また平均重合度はレベルオフ重合度ではないことが好ましい。レベルオフ重合度まで加水分解させてしまうと製造工程における攪拌操作で粒子
- 20 L/Dが低下しやすく成形性が低下するので好ましくない。本発明でいうレベルオフ重合度とは2.5N塩酸、沸騰温度、15分の条件で加水分解した後、粘度法(銅エチレンジアミン法)により測定される重合度をいう。セルロース質物質を温和な条件下で加水分解すると、酸が浸透しうる結晶以外の領域、いわゆる非晶質領域を選択的に解重合させるため、レベルオフ重合度といわれる一定の平均
- 25 重合度をもつことが知られており(INDUSTRIAL AND ENGINEERING CHEMISTRY, Vol. 42, No. 3, p. 502-507 (1950))、その後は加水分解時間を延長しても重合度はレベルオフ重合度以下にはならない。従って乾燥後のセルロース粉末を2.5N塩酸、沸騰温度、15分の条件で加水分解した時、重合度の低下がおきなければレベルオフ重

合度に達していると判断でき、重合度の低下が起きれば、レベルオフ重合度でないと判断できる。

レベルオフ重合度からどの程度重合度を高めておく必要があるかということについては、5～300程度であることが好ましい。さらに好ましくは10～250程度である。5未満では粒子L/Dを特定範囲に制御することが困難となり成形性が低下して好ましくない。300を超えると繊維性が増して崩壊性、流動性が悪くなって好ましくない。

本発明のセルロース粉末は250 μm 篩に残留する粒子の割合が50重量%以下であることが好ましい。250 μm を超える粒子は造粒され緻密な構造となるので、50重量%を超えて存在すると、成形性低下、崩壊悪化の原因となるので好ましくない。好ましくは30重量%以下、さらに好ましくは10重量%以下、特に好ましくは5重量%以下である。

本発明のセルロース粉末の平均粒径は20～250 μm である必要がある。20 μm 未満だと付着凝集性が増してハンドリングが悪く、さらに流動性も悪くなり、また250 μm を超えると活性成分との分離偏析が起こり、製剤の含量均一性を悪化させる恐れがあるので好ましくない。好ましくは、20～120 μm である。

本発明のセルロース粉末は75 μm 以下の粒子の平均L/Dが2.0～4.5である必要があり、好ましくは2.2～4.2である。75 μm 以下の粒子の平均L/Dが2.0未満だと、塑性変形性及び成形性が低下し好ましくない。4.5を超えると流動性、崩壊性が悪化するので好ましくない。また繊維性が現れ弾性回復しやすくなるためか、成形性を損なう傾向にある。

粉体の塑性変形性の指標として平均降伏圧があり、この値が低いほど塑性変形性が良く、圧縮成形性に優れる。本発明の高成形性賦形剤は、該粉体0.5gを10MPaまで圧縮したときの平均降伏圧が35MPa以下であることが好ましい。平均降伏圧が35MPaを超えると、成形性が低下し好ましくなく、特に好ましくは30MPa以下である。

本発明のセルロース粉末は見掛け比容積が4.0～7.0 cm^3/g である必要がある。見掛け比容積が4.0 cm^3/g 未満であると成形性が低下し、7.

$0 \text{ cm}^3/\text{g}$ を超えると崩壊性、流動性が低下するので好ましくない。また繊維性が現れ弾性回復しやすくなるためか、成形性を損なう傾向にある。好ましくは $4.0 - 6.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、特に好ましくは $4.2 - 6.0 \text{ cm}^3/\text{g}$ である。

見掛けタッピング比容積は $2.4 - 4.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ である必要がある。好ましくは $2.4 - 4.0 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、特に好ましくは $2.4 - 3.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ である。見掛け比容積が $4.0 - 7.0 \text{ cm}^3/\text{g}$ の範囲にあっても、見掛けタッピング比容積が $2.4 \text{ cm}^3/\text{g}$ 未満であると、錠剤にしたときに圧密化されすぎて崩壊性が悪化するので好ましくない。

また、本発明のセルロース粉末は安息角が 55° 以下である必要がある。セルロース粉末では安息角が 55° を超えると、流動性が著しく悪くなる。特に流動性の乏しい活性成分を多量に加えて錠剤化する際には、圧縮成形用賦形剤の流動性が悪いと錠剤の重量変動が大きくなって実用に供さない。好ましくは 54° 以下、さらに好ましくは 53° 以下である。特に好ましくは 52° 以下である。本発明でいう安息角とは粉体水分を $3.5 \sim 4.5\%$ に調整した後、パウダーテスター（ホソカワミクロン（株）製）で測定した安息角である。このような優れた流動性を付与するためには、特定範囲の圧縮度 $[\%]$ $(= 100 \times (\text{見掛けタッピング密度} [\text{g}/\text{cm}^3] - \text{見掛け密度} [\text{g}/\text{cm}^3]) / \text{見掛けタッピング密度} [\text{g}/\text{cm}^3])$ を有していることが好ましく、圧縮度がおおよそ $30 - 50\%$ の範囲にあることが好ましい。さらに好ましくは $30 - 49\%$ 、特に好ましくは $30 - 47\%$ である。

但し、本発明でいう見掛けタッピング密度及び見掛け密度とはそれぞれ本発明で定義した見掛けタッピング比容積の逆数及び見掛け比容積の逆数である。

また、本発明のセルロース粉末は、水蒸気吸着による比表面積が $85 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上であることが好ましい。 $85 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満だと粒子中への水侵入面積が小さいために、錠剤にした時の導水管量も小さくなって崩壊性が低下するため好ましくない。この値の上限は特に限定しないが、乾燥によって減少する値と考えられることから、未乾燥物の値が一応の目安とするとおおよそ $200 \text{ m}^2/\text{g}$ 程度である。

また本発明のセルロース粉末は、窒素吸着法による比表面積が $0.5 -$

4. $0 \text{ m}^2/\text{g}$ の範囲にあることが好ましい。 $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満では成形性が低下して好ましくない。 $4.0 \text{ m}^2/\text{g}$ を超えると崩壊性が著しく悪化するので好ましくない。好ましくは $0.8 - 3.8 \text{ m}^2/\text{g}$ 、さらに好ましくは $0.8 - 3.5 \text{ m}^2/\text{g}$ である。
- 5 窒素比表面積が増すと、圧縮時に粒子間隙（導水管）の潰れが起こり崩壊が悪くなる傾向にあるが、一定範囲内であればこの値が高くとも水蒸気比表面積を一定量以上に制御すれば導水管量を維持でき、崩壊性を損なわないようにすることができる。成形性を示す実用的な物性値は成型体の硬度であり、この値が大きいほど圧縮成形性に優れる。また、崩壊性を示す実用的な物性値は成型体の崩壊時間
- 10 間であり、この時間が短いほど崩壊性がよい。一般に硬度が高いほど崩壊性が悪化すること、医薬品等の活性成分は成形性の乏しいものが多く、高打圧で圧縮せざるを得ないことを考慮すると、高打圧で圧縮した成型体の錠剤硬度と崩壊時間のバランスが実用的に重要である。

- 本発明のセルロース粉末 0.5 g を 20 MPa で 10 秒間圧縮することによって得られる直径 1.13 cm の円柱状成型体は直径方向の破壊荷重が 170 N 以上であることが好ましい。さらに好ましくは 180 N 以上である。特に好ましくは 190 N 以上である。またその崩壊時間（ 37°C 純水溶液、ディスクあり）は 130 秒以下であることが好ましい。さらに好ましくは 120 秒以下である。特に好ましくは 100 秒以下である。また、本発明のセルロース粉末と乳糖（DM
- 20 V社製，Pharmatose 100M）との等量混合粉体 0.5 g を 80 MPa で 10 秒間圧縮することによって得られる直径 1.13 cm の円柱状成型体は直径方向の破壊荷重が 150 N 以上であることが好ましい。さらに好ましくは 170 N 以上である。特に好ましくは 180 N 以上である。またその崩壊時間（ 37°C 純水溶液、ディスクあり）は 120 秒以下であることが好ましい。さらに好ましくは 110 秒以下である。特に好ましくは 90 秒以下である。
- 25

また、本発明のセルロース粉末は、該粉体 0.05 g を 90 MPa で 10 秒間圧縮することによって得られる直径 0.8 cm の円柱状成型体が、アセトニトリル溶媒浸漬処理後、下式（1）の吸着特性を有することが好ましい。

$$\ln [\theta_e / (\theta_e - \theta)] = K_a \cdot t \quad (1)$$

(但し $Ka \geq 0.0200 \text{ min}^{-1}$ であり、 θ_e は相対湿度 55% RH 下での錠剤の飽和水蒸気吸着率 [%]、 θ は水蒸気吸着時間 t [分] における相対湿度 55% RH 下での錠剤の水蒸気吸着率 [%] を表す。)

- 本発明でいうアセトニトリル溶媒浸漬処理とは円柱状成形体をアセトニトリル
- 5 溶媒が十分浸透するよう 48 時間浸漬した後、25℃、窒素気流下、相対湿度が 0% RH になるまで乾燥することをいう。操作の過程で吸湿や吸着が考えられる場合、例えば (1) 式の直線性が低い場合には加熱真空乾燥してセルロース表面を清浄する必要がある。 Ka 値が 0.0200 min^{-1} 未満であると水の吸着速度が遅く、崩壊時間が長くなる傾向にあるため好ましくない。アセトニトリル
- 10 溶媒浸漬処理の効果は以下のように推定している。セルロース粉末の圧縮では粒子間水素結合の増大と、粒子内マイクロ空隙 (導水管) の潰れが起こるが、高密度に圧縮された円柱状成形体をアセトニトリルに浸漬すると、アセトニトリルは粒子間水素結合部位には入らず、粒子内マイクロ空隙 (導水管) に侵入し、導水管径を拡大する作用があるようである。
- 15 すなわち、セルロース粉末中の粒子内マイクロ空隙 (導水管) を圧縮後に多く残している錠剤ほど、アセトニトリル溶媒が浸透してその導水管径を広げるために、その後の水蒸気吸着速度が速くなるものと思われる。そしてこのような錠剤ほど水を速く吸収するため水中崩壊時間が短くなるものと思われる。また、 Ka 値の上限については特に定めていないが、この値が大きいほど崩壊時間が短くなる傾向があり、好ましくは 0.0400 min^{-1} 以下であることが好ましい。 Ka 値の好ましい範囲は $0.0210 - 0.0400 \text{ min}^{-1}$ 、さらに好ましくは $0.0220 - 0.0400 \text{ min}^{-1}$ である。
- 20

- 本発明のセルロース粉末は、たとえば、i) 天然セルロース質物質を加水分解し、平均重合度 150-450 を有するセルロース分散液を得る工程、ii) 加水分解反応中に又はその後の工程で攪拌を行うことにより、乾燥前のセルロース分散液中の $75 \sim 38 \mu\text{m}$ 篩に残留する粒子の平均 L/D が 3.0-5.5 であるセルロース分散液を得る工程、iii) 得られたセルロース分散液を乾燥する工程を含む製造方法によって得られる。
- 25

本発明でいう天然セルロース質物質とは、木材、竹、コットン、ラミー等、セ

ルロースを含有する天然物由来の植物性繊維質物質であり、セルロース I 型の結晶構造を有しているものであることが好ましい。製造収率の観点からはこれらを精製したパルプであることが特に好ましく、 α -セルロース含量が 85% 以上であることが望ましい。

- 5 平均重合度が 150-450 のセルロース分散液を得るための条件は、例えば 20-60℃、0.1-4 N の塩酸水溶液中の温和な条件下で加水分解することが挙げられる。しかし、セルロース質物質をレベルオフ重合度まで加水分解してしまうと、製造工程における攪拌操作で粒子 L/D が低下しやすく成形性が低下するので好ましくない。
- 10 また、乾燥前のセルロース分散液中の粒子は、湿潤状態で篩過（JIS 標準篩使用）したとき、75-38 μ m 篩に残留する粒子の平均 L/D が 3.0-5.5 の範囲にあることが好ましい。好ましくは 3.2-5.2 である。セルロース分散液の粒子は乾燥により凝集し、 L/D が小さくなるので、乾燥前の粒子の平均 L/D を一定範囲に保つことで高成形性でかつ崩壊性の良好なセルロース粉末
- 15 が得られる。乾燥前の粒子の平均 L/D を一定範囲に保つには、反応中又は後工程における攪拌力を特定の強さに制御することにより達成できる。

反応中又はその後工程における攪拌は、セルロース繊維を短くする作用があり、攪拌が強すぎると粒子の平均 L/D が小さくなって十分な成形性を得られないので、粒子の平均 L/D が 3.0 以上となるように攪拌力を抑制する必要がある。

- 20 また攪拌が弱すぎると繊維性が強くなりかえって成形性が低下し、また崩壊が著しく悪くなるので、粒子の平均 L/D が 5.5 を超えないように攪拌力を維持するのが好ましい。

- 攪拌力の大きさは以下の経験式 (2) により、 P/V ($\text{kg}/\text{m}^2 \cdot \text{sec}$) として求めることが可能である。しかしながら P/V 値は攪拌槽の大きさ、形状、攪拌翼の大きさ、形状、回転数、邪魔板数等に依存するので絶対的な数値ではない。乾燥前の各工程における P/V の最大値は 0.01-10000 の範囲内にあり、攪拌槽、攪拌翼の種類毎に回転数を制御することによって上記範囲内で下限、上限値を決定できる。例えば $N_p = 8$ 、 $V = 0.03$ 、 $d = 0.3$ では P/V は 0.3-80 の範囲に、 $N_p = 2.2$ 、 $V = 0.07$ 、 $d = 0.05$ では 0.
- 25

0.1～5の範囲に、 $N_p = 2$ 、 $V = 1$ 、 $d = 1$ では P/V を1～10000の範囲にする等、使用する攪拌槽、攪拌翼の回転数を変えた時の P/V の値と $5\mu m \sim 38\mu m$ の粒子の平均 L/D の大きさを比較して適宜決定すればよい。

$$P/V = N_p \times \rho \times n^3 \times d^5 / V \quad (2)$$

- 5 ここで N_p (ー) は動力数、 ρ (kg/m^3) は液密度、 n (rps) は攪拌翼の回転数、 d (m) は攪拌翼の径、 V (m^3) は液の体積である。

- 上記操作により得られたセルロース分散液は乾燥によって粉末にする必要がある。反応後、洗浄、pH調整した乾燥前のセルロース分散液のIC (電気伝導度) は $200\mu S/cm$ 以下であることが好ましい。 $200\mu S/cm$ を超えると、粒子の水中での分散性が悪くなり崩壊が悪くなる。好ましくは $150\mu S/cm$ 、さらに好ましくは $100\mu S/cm$ 以下である。セルロース分散液を調製する際には水の他、本件発明の効果を損なわない範囲であれば、有機溶媒を少量含む水であってもよい。
- 10

- 成形性、流動性、崩壊性のバランスがよいセルロース粉末を得るためには、品温が $100^\circ C$ 未満で噴霧乾燥を行うことが好ましい。本発明でいう品温とは、噴霧乾燥時の入口温度ではなく排風温度のことである。噴霧乾燥では反応後のセルロース分散液中の凝集粒子が全方向からの熱収縮応力によって圧密され、緻密化 (重質化) して流動性が良好なものとなり、また凝集粒子間の水素結合が弱いために崩壊性が良好なものになる。乾燥前のセルロース粒子分散液濃度は25重量%
- 20 %以下であることが好ましい。さらに好ましくは20重量%以下である。セルロース分散液濃度が高すぎると乾燥中に粒子が凝集しすぎてしまい、乾燥後の粒子の平均 L/D が低下し、嵩密度が増大するために成形性が低下して好ましくない。またセルロース分散液濃度の下限は1重量%以上であることが好ましい。1重量%未満では流動性が悪化するため好ましくない。また生産性の観点からもコスト
- 25 高となり好ましくない。

品温が $100^\circ C$ 未満で噴霧乾燥を行う本発明の乾燥方法に比べて、特開平6-316535号公報、特開平11-152233号公報に記載されたセルロース分散液を $100^\circ C$ 以上の温度で加熱後、噴霧乾燥する又はドラム乾燥する方法、あるいは加熱せずに薄膜状態で乾燥する方法では凝集粒子間の水素結合が強固に

- 形成されてしまうため崩壊性が低下して好ましくない。このような乾燥方法ではたとえ乾燥前の粒子の L/D が特定範囲下限未満であっても、スラリー中のセルロース粒子が粒子の長軸方向に揃った状態で凝集しやすいために、乾燥による粒子の L/D 低下を抑制することができ良好な成形性を付与することができるものの、同時に崩壊性、流動性を同時に付与することはできない。成形性に加えて流動性、崩壊性の良好なものを得るためには、乾燥前に粒子の L/D を特定範囲に制御しておき、品温が 100°C 未満で噴霧乾燥することによって初めて達成される。乾燥前の粒子の L/D を特定範囲に制御するためには、上述したように平均重合度がレベルオフ重合度とならない条件で加水分解することが好ましい。
- 10 また、ドラム乾燥、薄膜乾燥で得られるセルロース粉末では、所望の粉体物性を与えるためには乾燥後に粉砕することが必須であるが、全ての粒子を粉砕してしまうと、粒子表面が緻密でなくなり凹凸が生じるためか、粒子同士の摩擦による静電気の発生量が多いことも流動性が悪くなる要因であり好ましくない。但し、本発明の効果を損なわない程度に、乾燥後に粉砕することは可能である。
- 15 乾燥前スラリーを有機溶媒により全置換又は必要以上に置換後に乾燥する方法では、有機溶媒が粒子間隙から蒸発する際の毛細管力が水に比較して低くなり、粒子間水素結合の形成を抑制するため、窒素比表面積が増大しすぎて崩壊性が低下して好ましくない。有機溶媒の添加はスラリー溶媒の50重量%以下、好ましくは30重量%以下、特に好ましくは20重量%以下である。また有機溶媒を大量に使用する場合には乾燥設備の防爆化、有機溶媒回収設備等、設備が大がかりとなりコスト高になる観点からも好ましくない。
- 20

また本発明のセルロース粉末は乾燥減量が8%以下の範囲にあることが好ましい。8%を超えると成形性が悪くなり好ましくない。

- 本発明でいう賦形剤とは、医薬、食品、工業用途において、活性成分を公知の方法を用いて製剤化する際に、結合剤、崩壊剤、造粒助剤、充填剤、流動化剤等の目的で使用されるものをいう。好ましくは圧縮成形性、崩壊性、流動性のバランスに特に優れる圧縮成形用賦形剤である。
- 25

本発明でいう成型体とは、本発明のセルロース粉末を含み、混合、攪拌、造粒、打錠、整粒、乾燥等の公知の方法を適宜選択して加工した成型物をいう。成型物

の例としては、医薬品に用いる場合、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、エキス剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤、パップ剤の固形製剤等が挙げられる。医薬品に限らず、菓子、健康食品、食感改良剤、食物繊維強化剤等の食品、固形ファンデーション、浴用剤、動物薬、診断薬、農薬、肥料、セラミックス触媒等に利用されるものも本発明に含まれる。

本発明でいう成型体は、本発明のセルロース粉末を含有していればよく、その量は特に限定しないが、好ましくは成型体重量に対して1重量%以上必要である。1重量%未満では成型体が磨損、破壊するなどして十分な物性を付与できない。好ましくは、3重量%以上、好ましくは5重量%以上である。

10 さらに、本発明でいう成型体は、本発明のセルロース粉末の他に、必要に応じて活性成分、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、矯味剤、香料、着色料、甘味剤、界面活性剤等の他の添加剤を含有することも自由である。

崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース類、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチ、コメデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファ化デンプン等のデンプン類、クロスポビドン等が挙げられる。

結合剤としては、白糖、ブドウ糖、乳糖、果糖などの糖類、マンニトール、キシリトール、マルチトール、エリスリトール、ソルビトール等の糖アルコール類、ゼラチン、プルラン、カラギーナン、ローカストビーンガム、寒天、コンニャクマンナン、キサントランガム、タマリンドガム、ペクチン、アルギン酸ナトリウム、アラビアガム等の水溶性多糖類、結晶セルロース、粉末セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等のセルロース類、アルファ化デンプン、デンプン糊等のデンプン類、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール等の合成高分子類等、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム等の無機類等が挙げられる。

流動化剤としては含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。滑沢剤

としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ショ糖脂肪酸エステル、タルク等が挙げられる。矯味剤としてはグルタミン酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、塩化ナトリウム、1-メントールなどが挙げられる。

- 5 香料としてはオレンジ、バニラ、ストロベリー、ヨーグルト、メントール、ウイキョウ油、ケイヒ油、トウヒ油、ハッカ油等の油類、緑茶末等が挙げられる。着色剤としては食用赤色3号、食用黄色5号、食用青色1号等の食用色素、銅クロロフィリンナトリウム、酸化チタン、リボフラビンなどが挙げられる。甘味剤としてはアスパルテーム、サッカリン、グリチルリチン酸二カリウム、ステビア、
- 10 マルトース、マルチトール、水飴、アマチャ末等が挙げられる。界面活性剤としては、リン脂質、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられる。

- また本発明でいう活性成分とは、医薬品薬効成分、農薬成分、肥料成分、飼料
- 15 成分、食品成分、化粧品成分、色素、香料、金属、セラミックス、触媒、界面活性剤等をいい、粉体状、結晶状、油状、溶液状などいずれの形状でもよい。また溶出制御、苦味低減等の目的でコーティングを施したものであってもよい。

- 例えば医薬品薬効成分としては、解熱鎮痛消炎薬、催眠鎮静薬、眠気防止薬、鎮暈薬、小児鎮痛薬、健胃薬、制酸薬、消化薬、強心薬、不整脈用薬、降圧薬、
- 20 血管拡張薬、利尿薬、抗潰瘍薬、整腸薬、骨粗鬆症治療薬、鎮咳去痰薬、抗喘息薬、抗菌剤、頻尿改善剤、滋養強壮剤、ビタミン剤など、経口で投与されるものが対象となる。

- 本発明の成型体に含まれる活性成分の量は成型体重量に対して0.01～99重量%である。活性成分が0.01重量%未満では十分な薬効が期待できない。
- 25 また99重量%以上では賦形剂量が十分でなく成型体が磨損、破壊するなどして満足する物性を付与できない。

また本発明のセルロース粉末は、成型体中の活性成分含量が多い場合に使用すると、高打圧下でも崩壊遅延を助長せず十分な成形性を付与できる、あるいはセルロース粉末の添加量を低減でき成型体を小型化できる、あるいは摩損度が低く

瓶充填時や運搬時の錠剤の粉化、割れかけの発生が少ない等の利点があり特に有効である。成型体中の活性成分の含量が5重量%以上、好ましくは10重量%以上、さらに好ましくは30重量%以上、特に好ましくは50重量%以上の場合に有効である。

- 5 本発明のセルロース粉末は、圧縮成形性に優れるため、少量の配合量又は低い圧縮力で成型することが可能であり、活性成分の錠剤化に極めて適している。成形性に乏しい医薬品活性成分の錠剤化をはじめ、漢方薬、生薬、風邪薬、ビタミン剤等の大型錠剤の小型化、さらには口腔内速溶解錠、顆粒含有錠等の調製が可能となる。

- 10 本発明でいう錠剤とは、本発明のセルロース粉末と、必要に応じて他の添加剤を含んだものであって、直接打錠法、顆粒圧縮法、後末法のいずれかで得られ得る成型体をいう。直接打錠により得られた錠剤が特に好ましい。

医薬品薬効成分が成形性の乏しい場合に本発明のセルロース粉末を使用すると、高打圧下での崩壊遅延を助長せずに打錠できる等の利点があり特に有効である。

- 15 成形性が乏しいか否かは、医薬品活性成分0.5gを臼（菊水製作所製、材質SUK 2, 3を使用）に入れ、底面積が1cm²の平面杵（菊水製作所製、材質SUK 2, 3を使用）で圧力が100MPaになるまで圧縮した時（圧縮機はアイコーエンジニアリング製、PCM-1A等の静的圧縮機を使用し、圧縮速度は20-30cm/min程度）の錠剤硬度により判別できる。医薬品活性成分の錠剤硬度が100N未満、好ましくは50N未満、さらに好ましくは10N未満のものに対して特に有効である。そのような薬物としてはフェナセチン、アセトアミノフェン、エテンザミド等が挙げられる。

- 25 また本発明のセルロース粉末を流動化剤、崩壊剤と併用すると、錠剤製造時の流動性を損なうことなく成形性、崩壊性の特に優れた錠剤を製造することが可能となる。崩壊剤としては少量添加でも効果を発揮するという観点から、クロスカルメロースナトリウム（「Ac-Di-Sol」、FMC製等）等のスーパー崩壊剤の使用が好ましい。流動化剤としては特に軽質無水ケイ酸が好ましく、「アエロジル」（日本アエロジル（株）製）、「カープレックス」（塩野義製薬製）、「サイロイド」（富士デヴィソン製）、「アドソリダー」（フロイント産業製）

等を挙げることができる。特に限定しないが、本発明の結晶セルロースが1～99重量%、崩壊剤が0.5～20重量%、流動化剤が0.1～5重量%程度が好適な例として挙げることができる。

- 5 また活性成分と流動化剤をはじめに予備混合しておいた後に、本発明のセルロース粉末と崩壊剤、必要に応じて他の添加剤を混合してから錠剤化する方が、錠剤中の全成分を一括混合する場合に比較して流動性、成形性に優れるので好ましい。活性成分の流動性が悪いほど、活性成分の配合量が多いほど、流動化剤の添加順序の効果が顕著となる。

- 10 本発明の成型体は、速崩壊性が要求される場合には、低打圧で十分な硬度が得られることから成型体を厚くすることができ、従って成型体中に導水管を多く残すことが可能なために特に有効である。速崩壊性とは、成型体が水、人口胃液、人口腸液、唾液等の媒体中で1分以内に崩壊する性質をいう。このような特徴を有する製剤としては口腔内速溶解錠、口腔内速崩壊錠等が挙げられる。

- 15 また本発明のセルロース粉末はコーティング皮膜を有する顆粒等の錠剤化にも極めて適している。コーティング顆粒と本発明のセルロース粉末と、必要に応じてその他の添加剤を混合して錠剤化すると、圧縮応力を大幅に低減しても実用硬度を得ることができるため、圧縮応力によるコーティング皮膜の損傷を抑えることができ、期待する溶出特性を顆粒に持たせたまま錠剤化することが可能である。

- 20 本発明でいう圧縮に弱い活性成分とは、圧縮応力や熱によって失活する活性成分あるいは活性成分に施した被覆部分が圧力によって損傷を受けることにより期待した溶出特性が発揮できない活性成分等をいう。

- 25 本発明の活性成分が被覆された成型体とは、粉末、粒剤（細粒、顆粒等）等の上記に定義した成型体の形態を持ち、1つ以上の活性成分を含有したものであって、活性成分そのものがフィルムコーティングされたもの、活性成分とその他の添加剤で造粒した粒子がフィルムコーティングされたもの、活性成分とコーティング剤を混合して造粒することにより活性成分を被覆したもの、あるいはこれらを組み合わせたもの等をいう。コーティング剤は味のマスキング、徐放性、腸溶性、防湿等の目的に使用され、例えばセルロース系コーティング剤（エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエ

チルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテート等)、アクリルポリマー系コーティング剤(オイドラギットRS、オイドラギットL、オイドラギットNE等)、シェラック、シリコン樹脂等が挙げられ、これらを単独又は2つ以上組み合わせて用いてもよい。これらのコーティング剤の使用方法は公知の方法を用いることができる。コーティング剤は有機溶媒に溶解しても、水に懸濁させてもよい。水に懸濁させた状態で医薬品活性成分や他の成分とともに造粒することも自由である。

本発明の活性成分が被覆された成型体中に含まれる本発明のセルロース粉末の配合量は多いほどコーティング皮膜損傷の抑制に効果があり、1～90重量%であることが好ましい。1重量%未満だと十分な効果が得られず、90重量%を超えると活性成分量が不十分となり好ましくない。さらに好ましくは5～80重量%、特に好ましくは5～70重量%である。

また本発明のセルロース粉末は、糖衣錠においては糖衣の補強剤、押出造粒における押出性改善剤、破碎造粒、流動層造粒、高速攪拌造粒、転動流動造粒等における造粒助剤等の目的で湿式造粒においても使用することができ、顆粒剤や打錠用の顆粒を調製することが可能である。打錠用顆粒の調製には乾式造粒法を用いてもよい。さらにこのように公知の方法で得られた打錠用顆粒に本発明のセルロース粉末を添加して圧縮成型する方法(後末法)で錠剤化することも可能である。本発明のセルロース粉末は吸水性が高く、水溶解度の高い医薬品活性成分を造粒する場合にも造粒速度を遅くするために粗大粒子の発生を低減して造粒収率を高めることに寄与する。また本発明のセルロース粉末は粒子密度が低いいため造粒物が嵩高く、圧縮成形性の高い打錠用顆粒を得ることに寄与する。またブロッッキング防止、流動性改善等の目的で散剤に配合したり、充填性改善の目的等でカプセル剤に配合することも可能である。

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、これらは本発明の範囲を制限しない。なお、実施例、比較例における各物性の測定方法は以下の通りである。

1) 平均重合度

第13改正日本薬局方、結晶セルロースの確認試験(3)に記載された銅エチ

レンジアミン溶液粘度法により測定した値。

2) 乾燥前粒子のL/D

乾燥前のセルロース分散液中の粒子の平均L/Dは以下のように測定した。セルロース分散液をJIS標準篩(Z8801-1987)を用いて、75 μ m篩を通過し38 μ m篩に残留する粒子について、粒子の光学顕微鏡像を画像解析処理し((株)インタークエスト製、装置:Hyper700, ソフトウェア:Imagehyper)、粒子に外接する長方形のうち面積が最小となる長方形の長辺と短辺の比(長辺/短辺)を粒子のL/Dとした。粒子の平均L/Dとしては少なくとも粒子100個の平均値を用いた。

10 3) 乾燥減量 [%]

粉末1gを105℃、3時間乾燥し、重量減少量を重量百分率で表した。

4) 250 μ m篩に残留する粒子の割合 [%]

目開き250 μ mのJIS標準篩(Z8801-1987)を用い、ロータップ式篩振盪機(平工製作所製シーブシェーカーA型)で試料10gを10分間篩分し、250 μ m篩に残留する粒子の重量を全重量に対する重量百分率で表した。

5) 75 μ m以下の粒子の平均L/D

エアージェットシーブ(ALPINE製、A200LS型)を用い、JIS標準篩75 μ mで篩過した粒子について、粒子の光学顕微鏡像を画像解析処理し((株)インタークエスト製、装置:Hyper700, ソフトウェア:Imagehyper)、粒子に外接する長方形のうち面積が最小となる長方形の長辺と短辺の比(長辺/短辺)を粒子のL/Dとした。粒子の平均L/Dとしては少なくとも粒子400個の平均値とした。

但し、個々の粒子は絡まりがないように予めばらけた状態にして測定する必要がある。

25 6) 見掛け比容積 [cm³/g]

100cm³のガラス製メスシリンダーに粉体試料を定量フィーダーなどを用い、2-3分かけて粗充填し、粉体層上面を筆のような軟らかい刷毛で水平にならし、その容積を読みとり、これを粉体試料の重量で除した値である。粉体の重量は容積が70-100cm³程度になるように適宜決定する。

7) 見掛けタッピング比容積 [cm^3/g]

市販粉体物性測定機（ホソカワミクロン製、パウダーテスターT-R型）を用い、 100cm^3 カップに粉体を充填し、180回タッピングした後、カップの体積を、カップに充填されて残る粉体層の重量で除して求めた。

5 8) 安息角 [$^\circ$]

粉体水分（赤外線水分計（ケット科学研究所製、FD-220型、1g、105℃）で測定する。）を3.5-4.5%に調整した後、市販粉体物性測定機（ホソカワミクロン製、パウダーテスターT-R型）でオリフィス径0.8cmの金属製ロート（静電気の発生しない材質であること）、振動目盛1.5の条件
10 で粉体を落下させ、粉体の作る山の稜線角度（2稜線角度測定、測定間隔3°）を測定した。3回測定の平均値で示した。

9) 圧縮度 [%]

圧縮度は上記で定義した見掛け比容積、見掛けタッピング比容積を用いて、下式（3）より求めた。

$$15 \quad \text{圧縮度} = 100 \times \left[\left(1 / \text{見掛けタッピング比容積} \right) - \left(1 / \text{見掛け比容積} \right) \right] / \left(1 / \text{見掛けタッピング比容積} \right) \quad (3)$$

10) 平均粒径 [μm]

粉体試料の平均粒径はロータップ式篩振盪機（平工作所製シーブシェーカーA型）、JIS標準篩（Z8801-1987）を用いて、試料10gを10分間
20 篩分することにより粒度分布を測定し、累積重量50%粒径として表した。

11) 水蒸気比表面積 [m^2/g]

動的水蒸気吸着装置DVS-1（Surface Measurement Systems Ltd. 製）を用い、吸着ガスとして水蒸気を使用し、以下の測定ステップに従って0-30%RHの範囲において試料の水蒸気吸着量を求め、
25 BET法により算出した。水の分子占有面積は8.1Åとして計算した。試料はセルロース粉末約0.10gを 5cm^3 サンプル管に入れ100℃、3時間真空乾燥し、試料中の水分を除去したものを0.01-0.02g上記装置に入れて測定を行った。

（測定ステップ）

試料を下記の各相対湿度下に下記の測定時間だけ放置し試料の水蒸気吸着量を測定した。

相対湿度	測定時間
0 % RH	2 0 0 分以下
5 3 % RH	1 5 0 分以下
6、9、12、15、18、21、24、27、30 % RH	1 0 0 分以下
12) 窒素吸着比表面積 [m^2/g]	

島津製作所(株)製フローソープII2300を用い、吸着ガスとして窒素を使用しBET法により測定した。

10 13) 平均降伏圧 [MPa]

粉体の水分(赤外線水分計(ケット科学研究所製、FD-220型、1g、105℃)で測定する。)を3.5-4.5%に調整した後、粉体試料0.5gを、臼(菊水製作所製、材質SUK2,3を使用)に入れ、底面積が 1cm^2 の平面杵(菊水製作所製、材質SUK2,3を使用)で圧力が10MPaになるまで圧縮する(圧縮機はアイコーエンジニアリング製、PCM-1Aを使用し、圧縮速度は $1\text{cm}/\text{分}$ とした)。応力Pとその時の粉体層高さh[cm]をデータ取り込み速度0.02秒でコンピュータに取り込み記録する。

応力Pとその時の粉体層体積V[cm^3]から計算される $\ln[1/(1-D)]$ の関係を図示し、応力P[MPa]が2-10MPaの範囲について、最小自乗法で直線回帰し、その傾きkの逆数を平均降伏圧とした。但しV[cm^3]は平面杵の底面積(1cm^2)と応力Pにおける粉体層の高さh(cm)の積で表され、粉体層の高さhは圧縮機の系の歪み(臼杵、ロードセル、プランジャー等の合計の歪み)がない状態で測定しなければならない。また、Dは以下の(4)式より計算した。

$$25 \quad D = [(0.5 \times (1 - W/100)) / V] / 1.59 \quad (4)$$

ここでDは錠剤の充填率、Wは赤外線水分計(ケット科学研究所製、FD-220型、1g、105℃)で測定した水分[%]、1.59は空気比較式比重計(ベックマン社製、ピクノメーター930)で測定した時のセルロース粉末の真密度[g/cm^3]である。

1 4) 錠剤の水蒸気吸着速度 K_a [1/分]

試料0.05 gを90 MPaで10秒間圧縮することによって得られる直径0.8 cmの円柱状成形体（圧縮機はアイコーエンジニアリング製、PCM-1Aを使用し、圧縮速度は29 cm/minとした。）を、アセトニトリル（液体クロマトグラフ用）で48時間浸漬処理した後、動的蒸気吸着測定装置（（株）マイクロテック・ニチオン製、DVS-1型）に入れ、25℃、窒素気流下、相対湿度を0% RHに設定し、錠剤重量が十分平衡に達する（5分間の重量変動率が0.0015%/分以下）まで乾燥させる。その後相対湿度を55% RHに設定し、平衡に達する（5分間の重量変動率が0.0015%/分以下）まで1分ごとに錠剤重量を記録する。水蒸気吸着時間 t と $\ln [\theta_e / (\theta_e - \theta)]$ の関係を図示し、20-100分の範囲について最小自乗法で直線回帰し、その傾きを K_a とする。但し相対湿度55% RHにおける錠剤の飽和水蒸気吸着率 θ_e [%]、水蒸気吸着時間 t での相対湿度55% RHにおける錠剤の水蒸気吸着率 θ [%] はそれぞれ以下のように求める。

$$15 \quad \theta_e = 100 \times m_s / m_0 \text{ [%]} \quad (5)$$

$$\theta = 100 \times m_t / m_0 \text{ [%]} \quad (6)$$

ここで m_0 は相対湿度0% RHで十分平衡に達した時の錠剤重量 [g]、 m_t は水蒸気吸着時間 t での相対湿度55% RHにおける錠剤の重量 [g]、 m_s は相対湿度55% RHで十分平衡に達したときの錠剤重量 [g] である。

20 1 5) 硬度 [N]

円柱状成形体あるいは錠剤をシュロインゲル硬度計（フロイント産業（株）製、6D型）を用いて、円柱状成形体あるいは錠剤の直径方向に荷重を加え、破壊したときの荷重を測定した。試料5個の数平均で示した。セルロース粉末100%の円柱状成型体及びセルロース粉末と乳糖の等量混合物の円柱状成型体は以下のようにして作製した。試料0.5 gを、臼（菊水製作所製、材質SUK2, 3を使用）に入れ、直径1.13 cm（底面積が1 cm²）の平面杵（菊水製作所製、材質SUK2, 3を使用）で圧縮した。セルロース粉末100%の場合には20 MPaで圧縮し、その応力を10秒間保持し円柱状成形体を作製した（圧縮機はアイコーエンジニアリング製、PCM-1Aを使用し、圧縮速度は10 cm/分

程度とした)。また、セルロース粉末と乳糖の等量混合物の場合には80MPaで圧縮し、その応力を10秒間保持し円柱状成形体を作製した(圧縮機はアイコーエンジニアリング製、PCM-1Aを使用し、圧縮速度は25cm/分程度とした)。

5 16) 崩壊時間 [秒]

第13改正日本薬局方、一般試験法、錠剤の崩壊試験法に準じて崩壊試験を行った。円柱状成形体あるいは錠剤について、崩壊試験機(富山産業(株)製、NT-40HS型、ディスクあり)で、37℃純水中における崩壊時間として求めた。試料6個の数平均で示した。

10 17) 錠剤のCV値 [%]

錠剤10個を精秤した時の錠剤重量の変動係数とした。

18) 錠剤の摩損度 [%]

錠剤20個の重量(Wa)を測定し、これを錠剤摩損度試験器(PTFR-A、PHARMA TEST製)に入れ、25rpm、4分間回転した後、錠剤に付着している微粉を取り除き、再度重量を測定し(Wb)、(7)式より計算した。

$$\text{摩損度} = 100 \times (W_a - W_b) / W_a \quad (7)$$

19) 薬物の溶出率 [%]

自動溶出試験機DT-610(日本分光工業(株)製)を使用し、パドル法で測定した。試験液は第13改正日本薬局方一般試験法崩壊試験法の試験液第1液を用いた。測定は3回行いその平均値をとった。

実施例1

市販SPパルプ(重合度1030、レベルオフ重合度は220)2kgを細断し、4N塩酸水溶液30L中に入れ、低速型攪拌機(池袋珪瑯工業(株)製、30LGL反応器、翼径約30cm)で攪拌(攪拌速度10rpm)しながら、60℃、72時間加水分解した。得られた酸不溶解残渣はヌッチェを使用して濾過し、ろ過残渣をさらに70Lの純水で4回洗浄し、アンモニア水で中和後、90Lのポリバケツに入れ純水を加え、スリーワンモーター(HEIDON製、タイプ1200G、8M/M、翼径約5cm)で攪拌(攪拌速度100rpm)しながら濃度10%のセルロース分散液とした(pH; 6.7、IC; 45μS/

cm)。

- これを噴霧乾燥（液供給速度 6 L/h r、入口温度 180～220℃、出口温度 50～70℃）してセルロース粉末A（乾燥減量 3.5%）を得た。セルロース粉末Aの物性及びセルロース粉末A 100%を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。また、セルロース粉末Aと乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表 2 に示す。

実施例 2

- パルプを市販 SP パルプ（重合度 790、レベルオフ重合度は 220）、加水分解条件を 4 N、40℃、48 時間、セルロース分散液濃度を 8%、pH を 6.0、IC を 35 μ S/cm とする以外は実施例 1 と同様に操作しセルロース粉末 B（乾燥減量 4.2%）を得た。得られたセルロース粉末 B の物性及びセルロース粉末 B 100%を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。また、セルロース粉末 B と乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表 2 に示す。

15 実施例 3

- 反応中の攪拌速度を 5 r p m、セルロース分散液濃度を 12%（この時の攪拌速度 50 r p m）、pH を 6.5、IC を 40 μ S/cm、とする以外は実施例 2 と同様に操作しセルロース粉末 C（乾燥減量 3.8%）を得た。得られたセルロース粉末 C の物性及びセルロース粉末 C 100%を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。また、セルロース粉末 C と乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表 2 に示す。

実施例 4

- セルロース分散液濃度を 16%、pH を 6.9、IC を 65 μ S/cm とする以外は実施例 2 と同様に操作しセルロース粉末 D（乾燥減量 3.2%）を得た。得られたセルロース粉末 D の物性及びセルロース粉末 D 100%を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。また、セルロース粉末 D と乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表 2 に示す。

実施例 5

加水分解条件を 3 N 塩酸水溶液、40℃、40 時間、セルロース分散液濃度を

- 8%、pHを6.3、ICを $38\mu\text{S}/\text{cm}$ とする以外は実施例2と同様に操作しセルロース粉末E（乾燥減量4.0%）を得た。得られたセルロース粉末Eの物性及びセルロース粉末E100%を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。また、セルロース粉末Eと乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表2に示す。

実施例6

- パルプを市販SPパルプ（重合度870、レベルオフ重合度は220）、加水分解条件を3N塩酸水溶液、40℃、24時間、反応中の攪拌速度を15rpm、セルロース分散液濃度を8%、pHを5.7、ICを $30\mu\text{S}/\text{cm}$ とする以外は実施例1と同様に操作しセルロース粉末Fを得た。得られたセルロース粉末Fの物性及びセルロース粉末F100%を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。また、セルロース粉末Fと乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表2に示す。

実施例7

- 加水分解条件を3N塩酸水溶液、40℃、20時間、反応中の攪拌速度を20rpm、セルロース分散液濃度を6%、pHを7.1、ICを $180\mu\text{S}/\text{cm}$ とする以外は実施例1と同様に操作しセルロース粉末Gを得た。得られたセルロース粉末Gの物性及びセルロース粉末G100%を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。また、セルロース粉末Gと乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表2に示す。

比較例1

- 市販SPパルプ（重合度790、レベルオフ重合度は220）を3N塩酸水溶液30L、105℃、30分、低速型攪拌機（池袋瑠瑯工業（株）製、30LGL反応器、翼径約30cm）で攪拌（攪拌速度30rpm）しながら加水分解し、得られた酸不溶解残渣はヌッチェを使用して濾過し、ろ過残渣をさらに70Lの純水で4回洗浄し、アンモニア水で中和後、90Lのポリバケツに入れ純水を加え、スリーワンモーター（HEIDON製、タイプ1200G、8M/M、翼径約5cm）で攪拌（攪拌速度500rpm）しながら、濃度17%のセルロース分散液（pH；6.4、IC； $120\mu\text{S}/\text{cm}$ ）を得た。

これをドラム乾燥機（楠木製作所KDD-1型、スチーム圧力0.35MPa、ドラム表面温度136℃、ドラム回転数2rpm、溜め部分散体温度100℃）で乾燥後、ハンマーミルで粉碎し、目開き425μmの篩で粗大粒子を除き、セルロース粉末H（乾燥減量3.9%、特開平6-316535号公報記載の実施例1に相当）を得た。得られたセルロース粉末Hの物性及びセルロース粉末Hを圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。また、セルロース粉末Hと乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表2に示す。

比較例2

市販SPパルプ（重合度1030、レベルオフ重合度は220）2kgを細断し、0.14N塩酸水溶液30L、121℃、1時間の条件で、低速型攪拌機（池袋珪瑯工業（株）製、30LGL反応器、翼径約30cm）で攪拌（攪拌速度30rpm）しながら加水分解した。得られた酸不溶解残渣はヌッチェを使用して濾過し、ろ過残渣をさらに70Lの純水で4回洗浄し、アンモニア水で中和後、90Lのポリバケツに入れ、スリーワンモーター（HEIDON製、タイプ1200G、8M/M、翼径約5cm）で攪拌（攪拌速度500rpm）しながら濃度17%のセルロース分散液を得た（pH；6.4、IC；64μS/cm）。

これを噴霧乾燥（液供給速度6L/hr、入口温度180～220℃、出口温度70℃）後、325メッシュ篩で粗大粒子を除きセルロース粉末I（乾燥減量4.1%、特公昭40-26274号公報の実施例1に相当）を得た。得られたセルロース粉末Iの物性及びセルロース粉末Iを圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。また、セルロース粉末Iと乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表2に示す。

比較例3

針葉樹、広葉樹混合溶解用パルプシート（α-セルロース90.5%、β-セルロース4.7%、銅安相対粘度4.70、白色度93）を解砕後、有効塩素1.6g/lの次亜塩素酸ナトリウム溶液12L中に浸漬してpHを10.9として60℃で310分間処理した。処理後のパルプを十分水洗して遠心脱水後105℃で送風乾燥した。このパルプを振動ボールミルで30分間粉碎してから100

メッシュ篩で粗大粒子を除き、セルロース粉末J（乾燥減量2.0、特開昭50-19917公報の実施例2に相当）を得た。得られたセルロース粉末Jの物性及びセルロース粉末Jを圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。また、セルロース粉末Jと乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表2に示す。

比較例4

市販KPパルプ（重合度840、レベルオフ重合度145）を0.7%塩酸水溶液中で、125℃、150分間加水分解した後、加水分解残渣を中和、洗浄、濾過して湿ケーキとし、ニーダー中で十分磨砕した後、容積比で1倍のエタノールを加え、圧搾濾過した後風乾した。乾燥粉末はハンマーミルで粉砕し40メッシュ篩で粗大粒子を除き、セルロース粉末K（乾燥重量3.0%、特開昭56-2047号公報の実施例1に相当）を得た。得られたセルロース粉末Kの物性及びセルロース粉末Kを圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。また、セルロース粉末Kと乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表2に示す。

比較例5

比較例2のセルロース粉末Iを気流式粉砕機（（株）セイシン企業製、シングルトラックジェットミルSTJ-200型）で粉砕し、目開き75 μ m篩で粗大粒子を除きセルロース粉末L（乾燥減量4.1%、特開昭63-267731号公報の実施例1に相当）を得た。得られたセルロース粉末Lの物性及びセルロース粉末Lを圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。また、セルロース粉末Lと乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表2に示す。

比較例6

実施例5のセルロース粉末Eを磁性ボールミルで12時間粉砕し、セルロース粉末M（乾燥減量5.1%）を得た。得られたセルロース粉末Mの物性及びセルロース粉末Mを圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。また、セルロース粉末Mと乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表2に示す。

比較例 7

加水分解条件を 7 % 塩酸水溶液、105℃、20分とする以外は比較例 2 と同様に操作し濾過、洗浄した後脱水し、イソプロピルアルコールを加え、日本精機製作所（株）製ゴーリンホモジナイザー 15M 型で分散させた。10 % 固形分濃度 5 に調整した分散液を噴霧乾燥し、目開き 250 μ m 篩で粗大粒子を除き、セルロース粉末 N（乾燥減量 3.5 %、特開平 2-84401 号公報の実施例 2 に相当）を得た。得られたセルロース粉体 N の物性及びセルロース粉末 N を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

また、セルロース粉末 N と乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表 2 に示す。

比較例 8

比較例 1 のセルロース粉末 H をエアジェットシーブを使用して 75 μ m 篩で粗大粒子を除き、38 μ m 篩で微細粒子を除いてセルロース粉末 O（乾燥減量 4.0 %、特開平 11-152233 号公報の実施例に相当）を得た。得られたセルロース粉末 O の物性及びセルロース粉末 O を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。

また、セルロース粉末 O と乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表 2 に示す。

比較例 9

実施例 5 で得られたセルロース分散液を TK ホモミキサーで攪拌（攪拌速度 4000 rpm）し、これを噴霧乾燥（液供給速度 6 L/h r、入口温度 180 ~ 220℃、出口温度 50 ~ 70℃）してセルロース粉末 P（乾燥減量 3.8 %）を得た。得られたセルロース粉末 P の物性及びセルロース粉末 P を圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表 1 に示す。また、セルロース粉末 P と乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表 2 に示す。

比較例 10

市販 SP パルプ（重合度 790、レベルオフ重合度 220）を細断し、10 % 塩酸水溶液中で 105℃で 5 分間加水分解して得られた酸不溶解残渣を濾過、洗浄、pH 調整、濃度調整を行い、固形分濃度 17 %、pH 6.4、電気伝導度 1

- 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$ のセルロース粒子分散液を得た。これをドラム乾燥機（楠木機械製作所（株）製、KDD-1型、スチーム圧力0.35MPa、ドラム表面温度136℃、ドラム回転速度2rpm、溜め部分散液温度100℃）で乾燥後、ハンマーミルで粉碎し、目開き425 μm の篩で粗大粒子を除き、セルロース粉末
- 5 Q（乾燥減量4.5%、特開平6-316535号公報の比較例8に相当）を得た。得られたセルロース粉末Qの物性及びセルロース粉末Qを圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。また、セルロース粉末Qと乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表2に示す。

比較例11

- 10 細断した市販SPパルプ（重合度1030、レベルオフ重合度220）10gを0.25N塩酸のイソプロピルアルコール溶液10gで含浸した後、原料層の剪断速度が10 s^{-1} となるように攪拌しながら90℃で10分間加水分解した後、40℃、24時間棚段乾燥しセルロース粉末R（乾燥減量2.5%、RU2050362号公報の実施例8に相当）を得た。得られたセルロース粉末Rの物
- 15 性及びセルロース粉末Rを圧縮して得られた円柱状成形体の物性を表1に示す。また、セルロース粉末Rと乳糖の等量混合物を圧縮して得られた円柱状成型体の物性を表2に示す。

実施例8

- 実施例3のセルロース粉末C20重量%、乳糖（DMV社製、Pharmatose 20 100M）19.5重量%、エテンザミド（岩城製薬（株）製）60重量%、軽質無水ケイ酸（アエロジル200、日本アエロジル（株）製）0.5重量%とをポリエチレンバッグ中で3分間十分に混合し、混合粉体の総重量に対して0.5重量%のステアリン酸マグネシウム（太平化学産業（株）製）を加えて30秒間さらにゆっくりと混合した。この混合粉体の安息角を表3に示す。
- 25 該混合粉体をロータリー打錠機（（株）菊水製作所製、CLEANPRESS CORRECT 12HUK）で直径0.6cm、11Rの杵を用いてターンテーブル回転速度24rpm、圧縮力3000Nで打錠し、重量100mgの錠剤を作製した。その錠剤物性を表3に示す。

実施例9

セルロース粉末として実施例 5 のセルロース粉末 E を用いた他は実施例 8 と同様に操作し混合粉体及び錠剤を調製した。混合粉体の安息角、錠剤物性を表 3 に示す。

比較例 1 2

- 5 セルロース粉末として比較例 1 のセルロース粉末 H を用いた他は実施例 8 と同様に操作し混合粉体及び錠剤を調製した。混合粉体の安息角、錠剤物性を表 3 に示す。

比較例 1 3

- 10 セルロース粉末として比較例 2 のセルロース粉末 I を用いた他は実施例 8 と同様に操作し混合粉体及び錠剤を調製した。混合粉体の安息角、錠剤物性を表 3 に示す。

実施例 1 0

- アセトアミノフェン（吉富ファインケミカル（株）製、微粉タイプ）60重量%、軽質無水ケイ酸（アエロジル 200、日本アエロジル（株）製）0.5重量%とをポリエチレンバッグ中で3分間混合して予め薬物の流動性を改善した後、
15 実施例 3 のセルロース粉末 C 30重量%、コーンスターチ（日澱化学（株）製）9.5重量%を加えてポリエチレンバッグ中で3分間充分に混合し、混合粉体の総重量に対して0.5重量%のステアリン酸マグネシウム（太平化学産業（株）製）を加えて30秒間さらにゆっくりと混合した。この混合粉体の安息角を表 4
20 に示す。

- 該混合粉体をロータリー打錠機（（株）菊水製作所製、CLEANPRESS CORRECT 12HUK）で直径0.6cm、11Rの杵を用いてターンテーブル回転速度53rpm、圧縮力5000Nで打錠し、重量100mgの錠剤を作製した。その錠剤物性を表 4 に示す。錠剤の崩壊時間はディスクなしの値を
25 記載した。また錠剤中の薬物の溶出率はパドル回転数100rpmとした時の値を記載した。

実施例 1 1

実施例 3 のセルロース粉末 C 30重量%、クロスボビドン（コリドン CL、BASF 製）9.5重量%、アセトアミノフェン（吉富ファインケミカル（株）製、

微粉タイプ) 60重量%、軽質無水ケイ酸(アエロジル200、日本アエロジル(株)製) 0.5重量%とをポリエチレンバッグ中で3分間一括混合し、混合粉体の総重量に対して0.5重量%のステアリン酸マグネシウム(太平化学産業(株)製)を加えて30秒間さらにゆっくりと混合した。この混合粉体の安息角

5 を表5に示す。

該混合粉体をロータリー打錠機((株)菊水製作所製、CLEANPRESS CORRECT 12HUK)で直径0.6cm、11Rの杵を用いてターンテーブル回転速度53rpm、圧縮力5000Nで打錠し、重量100mgの錠剤を作製した。その錠剤物性を表4に示す。錠剤の崩壊時間はディスクなしの値を

10 記載した。

実施例12

アセトアミノフェン(吉富ファインケミカル(株)製、微粉タイプ) 60重量%、軽質無水ケイ酸(アエロジル200、日本アエロジル(株)製) 0.5重量%とをポリエチレンバッグ中で3分間混合して予め薬物の流動性を改善した後、

15 実施例3のセルロース粉末C30重量%、クロスポビドン(コリドンCL、BASF製) 9.5重量%を加えてポリエチレンバッグ中で3分間充分に混合し、混合粉体の総重量に対して0.5重量%のステアリン酸マグネシウム(太平化学産業(株)製)を加えて30秒間さらにゆっくりと混合した。この混合粉体の安息角を表5に示す。

20 該混合粉体をロータリー打錠機((株)菊水製作所製、CLEANPRESS CORRECT 12HUK)で直径0.6cm、11Rの杵を用いてターンテーブル回転速度53rpm、圧縮力5000Nで打錠し、重量100mgの錠剤を作製した。その錠剤物性を表4に示す。錠剤の崩壊時間はディスクなしの値を記載した。

25 実施例13

セルロース粉末を実施例5のセルロース粉末Eとする他は実施例12と同様に操作した。混合粉体の安息角、錠剤物性を表5に示す。

実施例14

アセトアミノフェン(吉富ファインケミカル(株)製、微粉タイプ) 70重量

%、軽質無水ケイ酸（アエロジル 200、日本アエロジル（株）製）0.5重量%とをポリエチレンバッグ中で3分間混合して予め薬物の流動性を改善した後、実施例3のセルロース粉末C 25重量%、クロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol、FMC社製造、旭化成（株）販売）4.5重量%を加えてポリエチレンバッグ中で3分間十分に混合し、混合粉体の総重量に対して0.5重量%のステアリン酸マグネシウム（太平化学産業（株）製）を加えて30秒間さらにゆっくりと混合した。この混合粉体の安息角を表6に示す。

該混合粉体をロータリー打錠機（（株）菊水製作所製、CLEANPRESS CORRECT 12HUK）で直径0.8cm、12Rの杵を用いてターナーブル回転速度53rpm、圧縮力10000Nで打錠し、重量180mgの錠剤を作製した。その錠剤物性を表6に示す。錠剤の崩壊時間はディスクなしの値を記載した。

実施例 15

セルロース粉末を実施例5のセルロース粉末Eとする他は実施例14と同様に操作した。混合粉体の安息角、錠剤物性を表6に示す。錠剤の崩壊時間はディスクなしの値を記載した。

比較例 14

セルロース粉末を比較例1のセルロース粉末Hとする以外は実施例10と同様に操作した。混合粉体の安息角、錠剤物性を表4に示す。錠剤の崩壊時間はディスクなしの値を記載した。また錠剤中の薬物の溶出率はパドル回転数100rpmとした時の値を記載した。

比較例 15

セルロース粉末を比較例2のセルロース粉末Iとする以外は実施例10と同様に操作した。混合粉体の安息角、錠剤物性を表4に示す。錠剤の崩壊時間はディスクなしの値を記載した。また錠剤中の薬物の溶出率はパドル回転数100rpmとした時の値を記載した。

比較例 16

セルロース粉末を比較例1のセルロース粉末Hとする以外は実施例11と同様に操作した。混合粉体の安息角、錠剤物性を表5に示す。錠剤の崩壊時間はディ

スクなしの値を記載した。

比較例 1 7

セルロース粉末を比較例 2 のセルロース粉末 I とする以外は実施例 1 1 と同様に操作した。混合粉体の安息角、錠剤物性を表 5 に示す。錠剤の崩壊時間はディ

- 5 スクなしの値を記載した。

比較例 1 8

セルロース粉末を比較例 1 のセルロース粉末 H とする以外は実施例 1 2 と同様に操作した。混合粉体の安息角、錠剤物性を表 5 に示す。錠剤の崩壊時間はディスクなしの値を記載した。

10 比較例 1 9

セルロース粉末を比較例 2 のセルロース粉末 I とする以外は実施例 1 2 と同様に操作した。混合粉体の安息角、錠剤物性を表 5 に示す。錠剤の崩壊時間はディスクなしの値を記載した。

比較例 2 0

- 15 セルロース粉末を比較例 1 のセルロース粉末 H とする以外は実施例 1 4 と同様に操作した。混合粉体の安息角、錠剤物性を表 6 に示す。錠剤の崩壊時間はディスクなしの値を記載した。

比較例 2 1

- 20 セルロース粉末を比較例 2 のセルロース粉末 I とする以外は実施例 1 4 と同様に操作した。混合粉体の安息角、錠剤物性を表 6 に示す。錠剤の崩壊時間はディスクなしの値を記載した。

実施例 1 6

(核粒子の調製)

- 25 マレイン酸トリメブチン (住友ファインケム (株) 製) 0.7 kg を転動流動コーティング装置 ((株) パウレック製、「マルチプレックス」MP-01 型、サイドエアー付きワースターカラム使用) に仕込み、ヒロドキシプロピルメチルセルロース (TC-5E、信越化学工業 (株) 製) 5 重量% 結合液をマレイン酸トリメブチンに対して固形分として 3 重量% となるまでスプレーし (スプレーエアー圧: 0.13 MPa、スプレーエアー流量: 35 L/min、サイドエアー

- 圧：0.10MPa、給気温度：75℃、排気温度：37℃、風量：40m³/hr、結合液供給速度：7g/min)、予備造粒した。予備造粒物を目開き250μmの篩を用いて粗大粒子を除去し、このうち0.7kgを同コーティング装置に仕込み、エチルセルローズ水分散液(「Aqua coat」ECD-30、
- 5 固形分濃度30重量%、FMC社製造、旭化成(株)販売)38.1重量%、トリアセチン2.9重量%、マンニトール15重量%水溶液38.1重量%、水20.9重量%の割合からなるフィルムコーティング液を、マレイン酸トリメブチン予備造粒物に対して、固形分として30重量%となるまでスプレー(スプレー
- 10 圧：0.02MPa、給気温度：70℃、排気温度：36℃、風量：40m³/hr、結合液供給速度：8g/min)し、コーティング顆粒を得た。コーティング顆粒は40℃で30分間棚段乾燥後、80℃、60分間棚段乾燥によりキュアリング(加熱成膜)処理し核粒子Aとした。核粒子A中のマレイン酸トリメブチンの1分後の溶出率を表7に示す。

15 (核粒子含有錠剤の調製)

- 実施例2のセルローズ粉末B59重量%、核粒子A26重量%、クロスカルメ
- ロースナトリウム(Ac-Di-Sol、FMC社製造、旭化成(株)販売)15重量%からなる試料0.2gを、臼(菊水製作所製、材質SUK2,3を使用)に入れ、直径0.8cmの平面杵(菊水製作所製、材質SUK2,3を使用)
- 20 用)で圧縮した。圧縮応力は1400N、その応力を10秒間保持して核粒子含有錠剤Aを得た。圧縮機はアイコーエンジニアリング製、PCM-1Aを使用した。核粒子含有錠剤Aの錠剤硬度、マレイン酸トリメブチンの1分後の溶出率を表7に示す。

実施例17

- 25 実施例2のセルローズ粉末B59重量%、核粒子A26重量%、コーンスターチ10重量%、クロスカルメロースナトリウム5重量%とし、圧縮応力を1500Nとした以外は実施例16と同様に操作し核粒子含有錠剤Bを得た。核粒子含有錠剤Aの錠剤硬度、マレイン酸トリメブチンの1分後の溶出率を表7に示す。

実施例18

実施例2のセルロース粉末B 59重量%、核粒子A 26重量%、部分アルファ
ー化デンプン（「PCS」PC-10、旭化成（株）製）10重量%、クロスカル
メロースナトリウム5重量%とした以外は実施例16と同様に操作し核粒子含
有錠剤Cを得た。核粒子含有錠剤Cの錠剤硬度、マレイン酸トリメブチンの1分
5 後の溶出率を表7に示す。

実施例19

（核粒子の調製）

球形核（旭化成（株）製、「セルフィア」CP-305）を転動流動コーティ
ング装置（（株）パウレック製、「マルチプレックス」MP-25型）に仕込み、
10 リボフラビン10部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製、Lタ
イプ）2重量%、水88重量%の薬物被覆液を噴霧し、リボフラビンが2重量%
含有するレイヤリング顆粒を得た。レイヤリング顆粒1.5kgを転動流動コー
ティング装置（（株）パウレック製、「マルチプレックス」MP-01型）に仕
込み、エチルセルロース水分散液（「Aqua coat」ECD-30、固形分
15 濃度30重量%、FMC社製造、旭化成（株）販売）32.0重量%、クエン酸
トリエチル2.4重量%、ヒドロキシプロピルメチルセルロース10重量%水溶
液30重量%、水35.6重量%の割合からなるフィルムコーティング液を、レ
イヤリング顆粒に対して、固形分として50重量%となるまでスプレーし（ス
プレーエア圧：0.16MPa、スプレーエア流量：40L/min、給気温
20 度：75℃、排気温度：36℃、風量：75m³/hr、結合液供給速度：21
g/min）、コーティング顆粒を得た。コーティング顆粒は50℃で30分間
棚段乾燥後、80℃で60分間キュアリング（加熱成膜処理）し核粒子Bとした。
核粒子B中のリボフラビンの30分後の溶出率を表8に示す。

（核粒子含有錠剤の調製）

25 実施例2のセルロース粉末B 50部、核粒子B 45部、クロスカルメロースナ
トリウム5部とし、圧縮応力を2200Nとした以外は実施例16と同様に操作
して核粒子含有錠剤Dを得た。核粒子含有錠剤Dの錠剤硬度、リボフラビンの3
0分後の溶出率を表8に示す。

比較例22

セルロース粉末を比較例 1 のセルロース粉末 H とした以外は実施例 1 6 と同様に操作し核粒子含有錠剤 E を得た。核粒子含有錠剤 E の錠剤硬度を表 7 に示す。なお核粒子含有錠剤 E は溶出試験において崩壊が悪くマレイン酸トリメブチンの溶出率を測定することができなかった。

5 比較例 2 3

セルロース粉末を比較例 2 のセルロース粉末 I とし、圧縮応力を 1 7 0 0 N とした以外は実施例 1 6 と同様に操作し核粒子含有錠剤 F を得た。核粒子含有錠剤 F の錠剤硬度、マレイン酸トリメブチンの 1 分後の溶出率を表 7 に示す。

比較例 2 4

- 10 セルロース粉末を比較例 2 のセルロース粉末 I とし、圧縮応力を 2 0 0 0 N とした以外は実施例 1 7 と同様に操作し核粒子含有錠剤 G を得た。核粒子含有錠剤 G の錠剤硬度、マレイン酸トリメブチンの 1 分後の溶出率を表 7 に示す。

比較例 2 5

- 15 セルロース粉末を比較例 2 のセルロース粉末 I とし、圧縮応力を 1 8 0 0 N とした以外は実施例 1 8 と同様に操作し核粒子含有錠剤 H を得た。核粒子含有錠剤 H の錠剤硬度、マレイン酸トリメブチンの 1 分後の溶出率を表 7 に示す。

比較例 2 6

- 20 セルロース粉末を比較例 2 のセルロース粉末 I とし、圧縮応力を 3 3 0 0 N とした以外は実施例 1 9 と同様に操作し核粒子含有錠剤 I を得た。核粒子含有錠剤 I の錠剤硬度、リボフラビンの 3 0 分後の溶出率を表 8 に示す。

表 1

		粉体物性										セルロース粉末100%の円柱状成形体の物性				
セルロース粉末		重合度	乾燥前 粒子 L/D	250 μ m 残留粒子 [%]	75 μ m 以下粒子 L/D	見掛け 比容積 [cm ³ /g]	見掛け 比容積 [cm ³ /g]	平均 粒径 [μ m]	安息角 [°]	比表面積 [m ² /g]		降伏圧 [MPa]	Ka [1/分]	硬度 [N]	崩壊時間 [秒]	
										水蒸気	窒素					
実施例	1	A	220	3.1	0	2.1	4.1	2.6	48	46	93	1.1	29	0.0270	185	15
	2	B	270	3.4	0	2.5	4.7	2.7	45	48	91	1.2	27	0.0240	201	55
	3	C	270	4.0	1	3.0	5.1	2.8	50	50	90	1.4	23	0.0230	252	70
	4	D	270	3.4	4	2.5	4.4	2.6	105	44	92	1.0	29	0.0250	190	35
	5	E	330	4.6	3	3.5	5.3	2.9	45	51	90	1.5	21	0.0226	310	75
	6	F	375	5.0	2	4.0	5.8	3.2	49	51	89	1.6	24	0.0222	248	85
	7	G	440	5.3	3	4.3	6.3	3.3	38	54	88	1.7	27	0.0215	203	108
比較例	1	H	220	2.9	6	2.3	5.4	2.7	47	56	84	1.9	26	0.0195	191	150
	2	I	220	2.9	0	1.8	3.1	2.3	49	44	93	1.0	40	0.0306	161	12
	3	J	488	5.8	3	4.7	7.1	2.5	50	65	84	0.9	32	0.0170	188	290
	4	K	145	2.5	0	1.6	2.0	1.6	40	35	86	0.6	45	0.0350	130	7
	5	L	220	2.9	0	1.6	5.0	2.3	12	57	83	2.3	33	0.0175	177	214
	6	M	330	5.0	0	1.7	2.0	1.5	19	63	94	0.6	43	0.0405	100	5
	7	N	220	2.4	0	1.5	5.7	2.8	48	55	82	24.1	36	0.0185	190	250
	8	O	220	2.9	0	2.5	6.3	2.8	50	59	84	2.4	24	0.0188	210	220
	9	P	330	2.7	0	1.6	2.9	2.2	30	43	92	1.2	44	0.0266	150	19
	10	Q	380	5.6	15	4.6	5.5	3.2	82	55	84	0.8	35	0.0177	174	218
	11	R	356	2.0	8	1.9	3.6	2.3	75	46	91	1.5	39	0.0273	166	15

表 2

		セルロース粉末	乳糖との等量混合物の成型体の物性	
			硬度[N]	崩壊時間[秒]
実施例	1	A	154	12
	2	B	171	35
	3	C	220	52
	4	D	161	15
	5	E	281	54
	6	F	217	65
	7	G	172	72
比較例	1	H	164	130
	2	I	131	9
	3	J	158	250
	4	K	100	6
	5	L	144	195
	6	M	70	4
	7	N	162	215
	8	O	179	190
	9	P	118	15
	10	Q	143	202
	11	R	132	12

表 3

		粉体物性	錠剤物性		
		安息角 [°]	硬度 [N]	CV値 [%]	崩壊時間 [秒]
実施例	8	49	48	0.6	10
	9	45	59	0.7	15
比較例	12	52	42	1.9	25
	13	42	32	0.5	9

5 表 4

		粉体物性	錠剤物性			
		安息角 [°]	硬 度 [N]	CV値 [%]	崩壊時間 [秒]	5分後の溶出率 [%]
実施例	10	51	62	0.8	15	86.7
比較例	14	58	51	1.2	30	77.4
	15	46	34	0.9	10	99.7

表 5

		粉体物性	錠剤物性		
		安息角 [°]	硬度[N]	CV値[%]	崩壊時間[秒]
実施例	11	50	66	0.9	10
	12	49	74	0.6	11
	13	50	81	0.8	11
比較例	16	57	55	1.5	12
	17	46	39	0.9	10
	18	56	61	1.1	11
	19	45	40	0.8	11

表 6

		粉体物性	錠剤物性			
		安息角 [°]	硬度 [N]	CV値 [%]	崩壊時間[秒]	摩損度[%]
実施例	14	52	79	0.5	15	0.07
	15	53	91	0.7	18	0.02
比較例	20	59	68	1.1	31	0.10
	21	48	59	0.5	15	0.70

5 表 7

		核粒子含有錠剤	硬度 [N]	1 分後の溶出率 [%]
核粒子 A		-	-	12.0
実施例	16	A	44	19.8
	17	B	41	19.0
	18	C	40	21.0
比較例	22	E	44	-
	23	F	43	27.2
	24	G	46	25.5
	25	H	45	33.9

表 8

		核粒子含有錠剤	硬度 [N]	1 分後の溶出率 [%]
核粒子 B		-	-	7.5
実施例	19	D	44	9.8
比較例	26	I	44	17.0

産業上の利用可能性

- 本発明のセルロース粉末は、良好な圧縮成形性を保ちながら、流動性、崩壊性にも優れているので、特に高打圧下で成形した場合であっても、高硬度であってかつ崩壊遅延を助長しない錠剤を提供することができる。さらには薬物含有量が
- 5 多い場合においても錠剤重量のばらつきを損なうことなく、硬度と崩壊性とのバランスのとれた錠剤を提供することが可能となる。そのため、本発明のセルロース粉末は、比容積の大きな活性成分を含む錠剤又は活性成分配合量の多い錠剤等の小型化にも大変有用であり、また、被覆した活性成分を含む顆粒含有錠剤においては、圧縮成形したときに顆粒の破壊、顆粒の被膜の損傷が少なく薬物放出特
- 10 性の変化が少ないという効果も奏する。

請 求 の 範 囲

1. 平均重合度が150-450、75 μm 以下の粒子の平均L/D（長径短径比）が2.0-4.5、平均粒子径が20-250 μm 、見掛け比容積が4.50-7.0 cm^3/g 、見掛けタッピング比容積が2.4-4.5 cm^3/g 、安息角が55°以下であることを特徴とするセルロース粉末。
2. 平均重合度が230-450である請求項1に記載のセルロース粉末。
3. 平均重合度がレベルオフ重合度ではない請求項1又は請求項2に記載のセルロース粉末。
- 10 4. 安息角が54°以下である請求項1-3のいずれか一項に記載のセルロース粉末。
5. 水蒸気吸着による比表面積が85 m^2/g 以上である請求項1-4のいずれか一項に記載のセルロース粉末。
6. セルロース粉末0.5 gを20 MPaで圧縮した錠剤の破壊荷重が170
- 15 N以上であって、その崩壊時間が130秒以下である請求項1-5のいずれか一項に記載のセルロース粉末。
7. セルロース粉末と乳糖との等量混合物0.5 gを80 MPaで圧縮した錠剤の破壊荷重が150 N以上であって、その崩壊時間が120秒以下である請求項1-6のいずれか一項に記載のセルロース粉末。
- 20 8. i) 天然セルロース質物質を加水分解し、平均重合度150-450を有するセルロース分散液を得る工程、i i) 加水分解反応中に又はその後の工程で攪拌を行うことにより、乾燥前のセルロース分散液中の75-38 μm 篩に残留する粒子の平均L/Dが3.0-5.5であるセルロース分散液を得る工程、i i i) 得られたセルロース分散液を乾燥する工程を含むセルロース粉末の製造
- 25 方法。
9. 平均重合度が230-450である請求項8記載の方法。
10. 平均重合度がレベルオフ重合度ではない請求項8又は請求項9に記載の方法。
11. 乾燥工程が品温が100℃未満の条件下で噴霧乾燥する工程である請求項

8～10のいずれか一項に記載の方法。

12. 請求項8～11のいずれか一項に記載の製造方法により得られ得るセルロース粉末。

13. 請求項1～7及び請求項12のいずれか一項に記載のセルロース粉末からなる賦形剤。

14. 請求項1～7及び請求項12のいずれかに記載のセルロース粉末又は請求項13の賦形剤を含む成型体。

15. 成型体が1つ以上の活性成分を含む錠剤である請求項14に記載の成型体。

16. 活性成分を30重量%以上含む請求項15に記載の成型体。

10 17. 圧縮に弱い活性成分を含む請求項14～16のいずれか一項に記載の成型体。

18. 活性成分が被覆されている請求項17に記載の成型体。

19. 成型体が速崩壊性である請求項14～18のいずれか一項に記載の成型体。

20. 流動化剤を含む請求項14～19のいずれか一項に記載の成型体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C08B15/08, A61K47/38, A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C08B15/08, A61K47/38, A61K9/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 8-104650 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 23 April, 1996 (23.04.96) (Family: none)	1-20
Y	JP 11-152233 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 08 June, 1999 (08.06.99) (Family: none)	1-20
Y	JP 56-2047 B (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 17 January, 1981 (17.01.81), & US 4159345 A	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 August, 2001 (16.08.01)Date of mailing of the international search report
28 August, 2001 (28.08.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C08B15/08, A61K47/38, A61K9/20

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C08B15/08, A61K47/38, A61K9/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 8-104650 A (旭化成工業株式会社) 23. 4月. 1996 (23. 04. 96) (ファミリーなし)	1-20
Y	JP 11-152233 A (旭化成工業株式会社) 8. 6月. 1999 (08. 06. 99) (ファミリーなし)	1-20
Y	JP 56-2047 B (旭化成工業株式会社) 17. 1月. 1 981 (17. 01. 81) & US 4159345 A	1-20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 08. 01.

国際調査報告の発送日

28.08.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492